

# Hemophilia esporadica

## Suas relações com a hemophilia hereditaria

**Prof. ANNES DIAS**

**Cathedratico da Faculdade**

**Membro da Academia Nacional de Medicina**

### I

Poucos departamentos da Pathologia apresentam problemas de diagnostico tão interessantes como a Hematologia e, nesta, nenhum capitulo mais difficuldades de differenciação offerece do que o dos syndromes hemorrhagicos.

O caso clinico, que escolhemos para nosso estudo, hoje, é, sem duvida, bem suggestivo a esse respeito.

O seu interesse se nos mostra de modos varios, pois não só traz á liça a debatida questão da hemophilia adquirida, como estuda as relações desta com a hemophilia hereditaria, ventila o capitulo das purpuras chronicas e mostra o cuidado, que se deve ter, na interpretação dos exames de laboratorio, que fazem, tantas vezes, oscillar um diagnostico nos sentidos mais diversos.

Em um primeiro estudo, a proposito deste doente, trataremos de hemophilia esporadica, em outro, subsequente, estudaremos a purpura chronica.

Eis a observação do nosso doente.

S. S. — 37 annos, relojoeiro, casado, não

tem filhos. Antecedentes de familia sem importancia. Julga o doente que a sua molestia deve ser attribuida ao facto de, quando lactente, ter sua mãe soffrido grande susto por occasião de um terremoto em Granada.

Desde um anno de idade tem tido arthritides. Diz que, na infancia, tinha frequentemente luxações articulares, que eram facilmente reduzidas; aos 5 annos, feriu-se no mento, havendo grande hemorrhagia, o mesmo acontecendo quando, aos 7, feriu o labio superior.

Quando pequeno, frequentes epistaxis apresentára, que duravam, ás vezes, 15 dias.

Com intervallos, foi tendo accideutes desses até aos 18 annos.

Com 27 annos, teve dôr no joelho direito, e notou que, aos poucos, o movimento deste se fazia difficil.

Dos 18 aos 30 não teve hemorrhagias, apresentando apenas dôres rheumaticas que duraram 3 a 4 dias, principalmente nos joelhos e nos punhos, dôres que se repetiam, com mezes de intervallo, até os 33 annos. Desde então tem tido, quasi todos

os mezes, ou dôres reumatoides ou manchas pretas, echymoticas, que sobrevêm, após dôres passageiras, fulgurantes, nas massas musculares dos membros, fóra das articulações.

Em 1919, após avulsão de um dente, perdeu sangue durante 14 dias, sem interrupção, ficando extremamente anêmico.

Em 1921, teve uma enterorrhagia e, novamente, após avulsão dentaria, apresentou uma hemorrhagia rebelde, persistente.

Foi notando que também o movimento da articulação coxo-femoral direita se ia tornando difficil.

Em 1922, esteve, até Setembro, sempre doente, ora com epistaxis ou gengivorrhagias, ora com manchas echymoticas, largas, nos membros, ora com dôres reumatoides etc.

E' interessante referir a observação, feita pelo doente, de que "quando tinha reumatismo não tinha hemorrhagias e, quando estas cessavam, vinham as dôres".

A 18 de Setembro de 1922 teve dôr sciatica e dôres na circulação tibio tarsica direita, que duraram 2 dias.

A 20 de Setembro, pela manhã, sentiu dôr do lado direito da lingua e, a seguir, difficuldade de falar e de mastigar, apparecendo uma côr enegrecida na lingua, á direita e em baixo. Ao meio dia a lingua se apresentava bem inchada, "não cabia na bocca", a deglutição era muito difficil e o doente não podia falar.

A' tarde o estado do paciente piorou, sobreveiu alguma dyspnêa, a bocca estava aberta mas completamente occupada pela lingua, enormemente inchada e negra, deixando correr pelas commissuras labiaes saliva sanguinolenta. A lingua apresentava a impressão dos dentes.

No dia seguinte, ella diminuiu um pouco, mas ainda estava muito distendida e negra.

O doente, percebendo a nossa preocupação deante do seu estado, pediu um papel, pois não podia falar, e escreveu que não nos assustassemos, pois que aquillo tudo desapareceria em 3 dias.

Não em 3 dias, mas em 7, tudo retornava á normalidade, varios coagulos sahindo do

lado direito da lingua, que voltou ao estado normal.

Teve ainda o doente um derrame sanguineo no olho esquerdo e uma ecchymose na palma da mão esquerda. Alguns mezes depois, apresentou, após uma dôr fulgurante, um grande hematoma na parte externa da coxa esquerda. O joelho direito, após um desses surtos ficou mais ou menos rigidado, tendo os seus movimentos muito limitados.

Essas pequenas hemorrhagias continuaram a apparecer, ou após traumatismos insignificantes ou, principalmente, após essas dôres, que o doente considera prenunciadoras.

Em 1923 começou a apresentar edemas dos membros inferiores e da face.

Havia muito que sua familia notára uma côr cyanotica das mãos e do rosto, quando o paciente se incommodava ou tossia, ou quando estava em decubito dorsal.

Por esse tempo notámos que, ao levantar-se da cama, o doente tinha o rosto cyanotico e os olhos injectados.

Hemorrhoidario, notou que, em fins de 1923, as hemorrhoides sangravam menos de que de costume.

Em novembro, durante uns 15 dias, pela manhã, levantava-se com as palpebras edemaciadas, edema que, no decorrer do dia, desaparecia dahi, para se installar nos membros inferiores e no ventre. Nos dias seguintes, pela manhã, não podia pôr o collarinho porque o pescoço estava inchado; na cintura, na linha correspondente á pressão mais forte da roupa, appareceram manchas purpuricas, pequenas.

O rosto se mostrava também inchado e violaceo; o ventre, os órgãos sexuaes, os membros inferiores começaram a apresentar um edema persistente.

Examinando o doente, o achámos dyspneico, muito cyanotico. Qualquer movimento lhe augmentava a cyanose, que também se accentuava pela tosse.

O pulso batia á razão de 108, tenso, duro. O 2.º tom aortico retumbante.

Ao exame do aparelho respiratorio, congestão das bases pulmonares e estertores seccoos disseminados. Escarros sanguineos.

O doente tem muita anciedade, mal estar e não pôde deitar-se porque cyanose e dyspnêa augmentam.

O edema da parede do ventre e dos membros inferiores é enorme. Ha oliguria. A seguir, sons cardiacos um tanto abafados. O exame de urina (21-11-23) revela: Densidade 1023; acida; albumina e pseudo albumina, traços carregados; acidos biliares, traços leves; sedimento, muitos cristaes de oxalato de calcio e alguns de acido urico.

Após repouso, medicação depletiva e digital, a situação se modifica, os edemas desaparecem, assim como a congestão pulmonar, a tosse, a cyanose; a diurese é boa.

Esperámos 1 mez para fazer exame de sangue, afim de que o estado deste não se resentisse mais da crise citada.

Assim, a 26-12-23, os seguintes dados foram colhidos:

Hematias .....	6.622.220 por mm 3
Leucocytos.....	10.625
Relação globular.....	1.623
Poly. neutrophilos.....	76.3 %
eosinophilos.....	6. %
Mononucleares grandes e médios.....	11.2 %
Lymphocytos .....	4.3 %
Formas de transição.....	2.2 %
<hr/>	
Hemoglobina .....	64 %
Tempo de sangria.....	1'
Tempo de coagulação.....	39'
Wassermann .....	+0
Hematoblastas (30-1-24)	489.060

Nova contagem feita em 1-2-24

Hematias .....

Hematoblastas .....

Um mez depois, novos exames mostraram tempo de sangria — 3 minutos.

Tempo de coagulação — 2 e meia horas.

Em 17-7-24, quando os edemas de novo se installavam, a tensão arterial, pelo aparelho de Vaquez-Iqubri, era de 13 a maxima e 9,5 a minima. Um ruido de galope foi percebido, ao mesmo tempo que paroxysmos dyspneicos, nocturnos, com o caracter typico da asthma cardiaca, appareciam.

Já de algum tempo, certa dyspnêa de esforço precedera esses accessos de asthma cardiaca. A insufficiencia cardiaca global se installou, irreductivel, victimando o doente.

— Será um caso de purpura chronica ? As dôres rheumaticas, as hemorrhagias exponents, o pontilhado hemorrhagico observado no ventre etc., parecem vir attental-o, mas outros signaes surgem a contrariar decisivamente este diagnostico, bastando que citadas sejam a cifra elevadissima de hematoblastas, a demora da coagulação e a rapidez do tempo de sangria (prova de Duke), as violentas hemorrhagias consecutivas a pequenos traumatismos etc. Não é, pois, um caso de purpura chronica, não só porque esta não é de molde a explicar-lhe a caprichosa evolução, como este, por vezes, timbrou em negar tal diagnostico.

— Será um caso de erythremia ou doença de Vaquez ? E'se tentado a considerar esse diagnostico deante da polyglobulia obtida num dos exames de sangue, apparencia congestiva do doente, mas aquelle exame de sangue, em que hematias e hematoblastas tão numerosos se mostraram, foi, a seguir, desmentido por outro em que as cifras desses corpusculos se equilibravam nos limites normaes.

— Será, então, um caso de hemophilia ? As grandes hemorrhagias após pequenos cortes no mento, no labio, após avulsões dentarias etc.; hemorrhagias, que vêm escalonando a historia morbida do nosso doente, suggerem, sem duvida, tal diagnostico.

Ha, no emtanto, nesse ruidoso caso clinico, certos aspectos que não são proprios da hemophilia, e que mais indicam a purpura. Si assim é, si o dissidio, por fim, precisa ser resolvido entre purpura chronica e hemophilis, parece que a differenciação diagnostica terá apenas, após um balanço de valores nos varios symptomas e signaes, de determinar qual dos dous estados morbidos citados se apresenta mais idoneo, para fixação do diagnostico. Essa simplificação é

só apparente porque da propria duvida, surgida entre purpura chronica e hemophilia, novas difficuldades brotam, como passamos a mostrar.

1) Si prevalecer o diagnostico de hemophilia, mistér será distinguir entre a fórma esporadica ou adquirida e a hereditaria, considerada como a verdadeira hemophilia.

E a historia do nosso doente, si é absolutamente negativa quanto aos antecedentes de familia, tão importantes na apreciação da tara familiar, por outro lado nos mostra, dada a precocidade dos accidentes, já evidentes na primeira infancia, que não se póde facilmente, afastar a hypothese de um vicio congenito.

2) Si o juizo diagnostico pendesse para o lado da purpura chronica, a caracterisação desta precisaria ser feita no emmaranhado dos estados purpuricos para, ao fim desse trabalho, ter ainda de disputar o terreno a uma nova entidade, a hemogenia.

Essa diathese, creada por P. E. Weill, parece englobar exactamnte os casos clinicos em que signaes de hemophilia se confundem com os de purpura.

— Por essa vista d'olhos, assim ligeiramente lançada por sobre os ferteis campos da hemathologia, bem podeis vêr quantas difficuldades por ahi pullulam.

A propria creação da hemogenia, que vêm, qual cupola, cobrir com um nome anodyno, syndromes multiformes, já mostra a fertilidade desse terreno, tão difficil, no entanto, de cultivar...

— Mas, direis, com tantos dados accumulados na observação apresentada, é possivel chegar a um diagnostico. Sim, tendes razão, o diagnostico póde e deve ser feito, pois nem todos esses signaes que se emparelham, ou se contrapõem, têm o mesmo valor, e uns, os mais contingentes, terão de ceder o passo aos outros, mais decisivos.

E é só desse balanço de symptomas e signaes que póde resultar em um caso como este, uma interpretação rasoavel.

Forçoso é joear, com cuidado, destacando, desde logo, não os signaes mais ruidosos,

mas os que, pela sua alta significação nosologica, ou por terem as suas raizes na pathogenia deste ou daquelle estado morbido, affirmam desde logo o seu valor differencial.

Não nos devemos deter, pois, a considerar a maior ou menor precocidade de manchas ou hemorragias, o tamanho ou a fórma das manifestações cutaneas, a relativa frequencia dos accidentes articulares ou as relações dos surtos hemorrhagicos com o traumatismo ou as dôres rheumatoides.

Toda a vez que a visão do conjuncto, através das filigranas de um caso clinico, indica a maior probabilidade de um diagnostico, devemos, antes de seguir á procura de outra hypothese, exgottar a primeira, sondando a possibilidade de enquadrar nesta a symptomatologia presente. Para isso procura-se superpôr ao caso clinico os signaes mais indiscutíveis da entidade morbida considerada. Eis o que vamos fazer.

Do confronto dos variegados signaes clinicos, do estudo da marcha da doença, da apreciação dos pontos culminantes da historia clinica do nosso caso, surge, como mais idoneo, como mais firme, o diagnostico de hemophilia.

Vejamos se os exames de sangue são capazes de confirmar o juizo clinico. Qual o caracteristico hemathologico da hemophilia? Todos o dizem, ninguem o contesta, que na hemophilia, tudo é normal no sangue, menos o tempo de coagulação, que é prolongado.

Ora o nosso doente apresentava, como signal dominante, exactamente a demora da coagulação, que foi de 39' de uma feita, e de 2 e meia horas, de outra; por outro lado, o tempo de sangria era normal e a cifra de hematoblastas, ora normal, ora augmentada.

Esses elementos têm, pois, um duplo valor, uma dupla significação, porque si, de um lado, confirmam o diagnostico de hemophilia, de outro permitem afastar o de purpura, cujos caracteristicos hematologicos são precisamente a carencia de hematoblastas, a demora do tempo de sangria, e a normalidade do tempo de coagulação.

— Ha a salientar, ainda, nesta observação, alguns pontos que se nos afiguram interessantes.

Entre estes sobresae, pela sua grande raridade, e pelo curioso de sua expressão, a macroglossia por hemorragia; não só esse derrame intralingual foi notavel, a ponto de fazer a lingua encher a cavidade buccal e mesmo forçar a abertura da bocca durante alguns dias, impossibilitando a palavra, a deglutição etc., mas o que, nesse accidente, tal como elle se manifestou no nosso doente, se mostrou verdadeiramente curioso e interessante, foi a extraordinaria rapidez, com que tudo cedeu, normalisando-se, de tal modo, a lingua, que difficil era perceber-se a cicatriz no ponto em que a eliminação dos coagulos se fez.

Outra particularidade desse caso, sobre o qual tanto insistia o nosso doente, versado como estava em taes accidentes, era o de durarem estes, geralmente, 3 a 4 dias, como se traduzissem uma crise, variavel na sua expressão, mas certa na sua duração.

Disse-nos elle que só falhara essa regra no accidente lingual e nas hemorragias dentarias, sendo que na hemorragia ocular, nas innumeras hemorragias musculares, sempre a duração fôra de, mais ou menos, 3 dias.

As epistaxis, mesmo, que, na infancia, eram duradouras, passaram mais tarde a ser menos prolongadas. E', tambem, do doente a informação de que todos os hematomas que teve, as hemorragias ocular e lingual etc., foram sempre precedidas de dôres fortes, passageiras, fulgurantes.

Quanto á insufficiencia cardiaca, devemos dizer que, tendo perdido de vista o doente, durante cerca de 6 mezes, fomos em Julho de 1924, encontral-o novamente muito edemaciado, alcançando o edema a parede do ventre, o figado estava augmentado, as bases pulmonares congestas, sons cardiacos fracos, pulso rapido, dyspnéa accentuada, face vultuosa, escarros sanguineos, accessos de tosse extenuantes.

O repouso, drasticos, ventosas, a theobromina e a digital foram impotentes para re-

mover os edemas e as congestões visceraes. A seguir, injeções de theobryl, extracto de abacateiro etc., melhoraram apenas a diurese.

Empregámos, então, as injeções de Novasurol, a primeira das quaes provocou uma descarga urinaria de 4 litros, mas á 3.<sup>a</sup> injeção sobreveiu forte estomatite, que nos impediu de continual-as. Dias depois, novamente, a congestão se accentuava e os edemas progrediam, e isso apezar da dieta rigorosa e dos toni-cardiacos.

Tivemos a impressão de estar o edema ligado a grave compromettimento das paredes capillares, com disturbio das trocas osmoticas e resolvemos fazer uma sangria, o que levamos a effeito em companhia do distincto collega Dr. Waldemar Castro, por meio de uma agulha.

Poderá parecer extranha esta medicação depletiva n'um hemophilico, mas nós a fizemos levados pelas considerações seguintes:

- 1) a punção venosa póde ser feita sem perigo nos hemophilicos;
- 2) as congestões visceraes progressivas e alarmantes exigiam uma derivação urgente;
- 3) a inefficacia comprovada dos meios empregados anteriormente;
- 4) a informação do doente, aliás, comprovada pelo que já havíamos observado, de que se sentia mal quando passava muito tempo sem uma hemorragia.

E foi assim que fizemos a sangria de cerca de 350 gr., com a qual o doente se sentiu consideravelmente alliviado durante alguns dias, permitindo ella, com certeza, uma melhor acção dos diureticos e tonicos cardiovasculares.

Os edemas, que haviam cedido regularmente, voltaram uns 15 dias depois, a accentuar-se, a ascite appareceu e os signaes de fallencia cardiaca progrediram, irreductiveis até ao desfecho fatal.

Este caso, como vistes, levanta questões pathogenicas e clinicas muito interessantes, mas, além disso, revolve as debatidas questões da hemophilia esporadica, das relações

desta com a hemophilia verdadeira e da sua diferenciação da pseudo-hemophilia.

Taes questões examinaremos a seguir.

## II

### *Hemophilia esporadica — Suas relações com a hemophilia hereditaria*

O caso clinico agora exposto é, sem duvida, de hemophilia esporadica, pois realizando integralmente o quadro hemophilico, não apresenta quaesquer antecedentes, que são, no entanto, de rigor em se tratando da hemophilia vera, na qual a noção de hereditariedade é basica e se apoia em leis, cuja exactidão dia a dia se affirma.

A hemophilia é mesmo, como bem o diz Ottenberg, a molestia hereditaria por excellencia.

As leis que, nella presidem á transmissão hereditaria são as de Riebold e a de Nasse; esta ultima serve de base á comprehensão da hemophilia e é assim enunciada: "affeção hereditaria que se transmite pelas mulheres que, ellas, não são atacadas."

As leis de Riebold são quatro:

1) A hemophilia só é activa no homem; na mulher é latente.

2) A mulher tem alguns filhos que herdam o mal e outros não.

3) Os descendentes de homens são, pertencentes a familias hemophilicas, nunca são hemophilicos.

4) Os filhos de hemophilicos são, uns são, outros hemophilicos entre as filhas umas transmittem a doença, outras não.

No proprio quadro, pelo qual Riebold estuda cinco gerações em uma familia hemophilica, se vê que duas gerações pôdem escapar ás manifestações apparentes, que vêm affirmar-se depois na 3.<sup>a</sup>

Bem se pôde suppôr que alguns dos casos tidos como de hemophilia adquirida ou esporadica, por falta de antecedentes hemorrhagicos em uma ou duas gerações, — pertencam a falhas como essa observada por Riebold.

Em todo o caso, os varios auctores accei-

tam a possibilidade de existir uma hemophilia adquirida e Ottenberg pensa mesmo ser provavel que todos os casos de hemophilia familiar tenham começado por um esporadico.

Richet acha que os casos esporadicos são devidos a uma intoxicação ou infecção.

Taes casos esporadicos que alguns chamam erradamente, de *pseudo hemophilia*, precisam ser bem estudados e analysados, pois em sua maior parte, principalmente quando observados em mulheres, nada têm que vêr com a verdadeira hemophilia (Frank).

E' preciso convir que existem, si bem que raros, casos indiscutíveis de hemophilia em que a mais cuidadosa anamnese não logra descobrir o vicio familiar, e, nos quaes, tanto as manifestações clinicas, como as manifestações de laboratorio, impõem esse diagnostico.

Em alguns desde a infancia se revela a diathese hemorrhagica e por isso Nolf os considera como de origem congenita, reservando o nome de hemophilia adquirida para os casos em que o disturbio da coagulação sobrevem em individuo que, até então, tivera coagulação normal.

Pensam certos auctores que só se poderá fallar em hemophilia esporadica quando existir um disturbio de coagulação identico ao da hemophilia vera, outros vislumbam ligeiras differenças entre os dous typos dyscrasicos, quer sob o ponto de vista clinico, quer quanto ao disturbio da coagulação.

Assim, Minot acha que a fórmula esporadica ou atypica é geralmente mais benigna porque a tendencia hemorrhagica não é tão accentuada, as manifestações articulares são mais raras, o tempo de coagulação não é tão prolongado; Rosin attribue tambem maior gravidade á fórmula hereditaria e diz que a esporadica não têm limites bem precisos com as chamadas diatheses hemorrhagicas, ás quaes, no seu entender, pertencem muitos dos casos descriptos como de hemophilia atypica; quanto ás differenças propriamente sanguineas, acha Rosin

que, nesta ultima forma, o retardamento da coagulação é passageiro, episódico.

Para Rieux, embora o caracter das hemorragias não diffira essencialmente, os accidentes sóem ser menos graves e mais espaçados, accrescendo ainda que as hemarthroses e as hemorragias internas são raras, embora a coagulação seja tambem retardada, o coelho, depois de constituido, é firme, de volume normal, e o serum é abundante e normal de aspecto.

A opinião do grande hematologista Weill é mais radical, pois nega a existencia de hemorragias visceraes ou articulares na hemophilia esporadica; diz esse auctor que, embora a coagulação esteja retardada, as lesões parecem differir das da hemophilia familiar, pois o coagulo se retráe bem e o retardamento não excede de 45 minutos.

Achamos esta ultima affirmação um tanto aventureira, pois casos ha, indiscutíveis, de hemophilia esporadica em que a coagulação tarda 2 e mais horas, não sendo possível fixar com essa precisão, em minutos, a extensão de um disturbio, cuja pathogenia exacta ainda se conserva nebulosa.

Weill é de parecer que, na forma esporadica, ha apenas falta de thrombina, como causa do disturbio de coagulação, ao passo que na hemophilia vera ha excesso de anti-thrombina, theoria que aliás não está absolutamente provada.

Nolf, ao contrario de Weill, acha que os elementos differenciaes apontados não são sufficientes para uma separação das duas fórmulas de hemophilia e as estuda juntas, o que não parece rasoavel dados os motivos citados, como o da questão da herança pathologica.

Frank, por sua vez, diz que ha casos de pseudo-hemophilia em que o processo de coagulação está prejudicado, prolongado, mas por causa diversa da que age na hemophilia, citando casos de intoxicação pelo phosphoro, pelo chloroformio, a atrophia aguda do figado e certas affecções chronicas desse órgão, em que ha falta total de fibrinogeneo; — e pensa que ha mesmo um grupo de casos de pseudohemophilia em que

o processo de coagulação está integro, opinião que será verdadeira quanto á pseudo-hemophilia, mas não poderá ser acceita para os casos de hemophilia esporadica, que alguns confundem com pseudohemophilia.

E' preciso, pois, não confundir esses dois estados hemorrhagicos, cabendo o nome de hemophilia esporadica aos casos em que os signaes de hemophilia são affirmados, tanto pela clinica como pelo laboratorio, faltando apenas o elemento hereditario, e devendo ser reservado o nome de pseudo-hemophilia para um estado hemorrhagico em que, ao aspecto clinico da hemophilia, não corresponde a noção essencial do retardamento de coagulação.

Eppinger, Rosin e outros reservam o nome de pseudo-hemophilia a uma variedade da purpura chronica, em que, a par de signaes clinicos semelhantes aos da hemophilia, o exame de sangue revela grande deficit de hematoblastas, deficit que, não existe na verdadeira hemophilia.

O aspecto clinico de taes casos é mesmo tão enganador que, como diz Frank, "antes do criterio hematologico, muitos delles eram diagnosticados como de hemophilia esporadica."

Assim Eppinger chega a dizer que pseudo-hemophilia é synonymo de thrombopenia e que sua caracterisação clinica se funda nos seguintes elementos: surgir em individuos novos, sem tendencia familiar á hemorrhagia, por epistaxis, gengivorrhagias, ou por manchas purpuricas ou, na mulher, por menorragias excessivas; suas manifestações costumam ser episodicas e seus estigmas hematicos estão na integridade da coagulação, na grande diminuição dos hematoblastas, e na irretractilidade do coelho.

Como se vê, essa definição é tambem a da purpura, e mostra bem o quanto differe a hemophilia esporadica da pseudo-hemophilia, expressões que alguns auctores ainda teimam em considerar como synonymos.

M. Labbé admitte que ha fórmulas de passagem entre os dous estados hemorrhagicos extremos, hemophilia e purpura.

Ha assim, doentes, cuja historia clinica e

cuja symptomatologia actual, levam ao diagnostico de hemophilia, que o exame de sangue recusa, revelando a grande diminuição de hematoblastas, a thrombocytopenia, que permite fixar o diagnostico de purpura chronica.

Mas ainda ha mais: os trabalhos de Hess referem casos de purpura hereditaria, o que vem complicar sobremaneira a questão.

Ainda recentemente Schultz citou a observação de um doente em que a clinica e os antecedentes levavam ao diagnostico de hemophilia, mas cujo exame de sangue revelou a cifra, muito baixa, de 62.500 hematoblastas, coagulação normal e tempo de sangria augmentado, signaes que permittem affirmar a purpura thrombopenica; a seguir, referiu Schultz mais dous casos nas mesmas condições e, pelas suas observações, foi levado á curiosa verificação, em uma familia hemophilica, de um doente masculino hemophilico e de uma doente purpurica, concluindo que, apezar de serem essas duas doenças muito differentes, casos ha que não pôdem ser bem classificados porque tanto têm signaes de hemophilia como de purpura.

Basta lêr os trabalhos de Glanzmann, Steiger, Hayem, etc., para verificar que tal eventualidade não é rara. O nosso doente é um exemplo desses casos em que só o exame hematologico permite ser affirmativo.

Longcope cita um bello caso estudado desde 1908 até 1919, em que, só nesta ultima data, o diagnostico de hemophilia foi substituido pelo de purpura.

Klinger acha mesmo que os dous estados se pôdem sobrepôr, dizendo que sobre um fundo indiscutivel de hemophilia, uma purpura pôde desenvolver-se e De Lange diz que ha razões para acceitar uma certa conexão entre a purpura hemorrhagica e a hemophilia.

Os trabalhos de Glanzmann o levaram a estudar uma fórma *hemorrhagica hereditaria*, em que o exame de sangue exclúe absolutamente o diagnostico de hemophilia, e na qual os caracteres hematologicos se mostram imprecisos e claudicantes, pois ao

lado da irretractilidade do coalho, nós vamos ençontrar a coagulação e o tempo de sangria normaes e uma cifra normal de hematoblastas.

Este ultimo dado bem mostra que só se poderá attribuir a irretractilidade do coalho, á insufficiencia *qualitativa* das plaquetas, visto que a sua quantidade é normal e esse facto pôde explicar porque Deneke affirma que a cifra normal de plaquetas, por si só, não exclúe o diagnostico de purpura.

Essas questões nos levam necessariamente a ferir o ponto principal da questão, o disturbio da coagulação, em torno do qual muito se tem trabalhado e muito se tem escripto, sem que a solução plena tenha sido alcançada.

Não é, aliás, para causar admiração que ainda esteja para desvendar o mecanismo íntimo desse disturbio tão subtil; de facto, como conhecer exacta e minuciosamente em que consiste o vicio de coagulação basico da hemophilia, quando é certo que o processo normal da coagulação conserva certos segredos a ponto de Richet poder dizer, em seu recente Tratado de Physiologia, que tal processo é ainda obscuro!

Uma ligeira digressão pelos trabalhos accumulados nos fará vêr como a questão tem sido abordada e trabalhada por todos os lados, furtando-se, sempre, á solução suprema.

Com relação aos elementos figurados do sangue, alguns auctores lhes negam toda a participação no desenrolar da coagulação, dizendo, como Müller, que a prova de que nenhuma interferencia lhes cabe está no facto de coagularem outros liquidos no organismo, desprovidos, no entanto, de taes elementos figurados.

Já não é do mesmo pensar Richet, além dos outros, que mostra que um fermento leucocytario, a plasmase, accelera a coagulação, e admite, provisoriamente, que "a coagulação do sangue está ligada á producção de uma certa substancia pelos leucocytes, irritados com o contacto de uma substancia extranha."



E' de quasi todos os auctores a opinião de ser o sangue do hemophilico normal sob todos os pontos de vista, menos quanto ao processo de coagulação.

As discordancias, porventura existentes, são de pouca monta, e si alguns falam de uma ligeira leucopenia, a custo dos polymorphonucleares (Wright, Sahli, Rieux), outros a negam; si certos tratadistas affirmam que os varios elementos da coagulação estão nos limites normaes, si uns referem feita de trombokinase, (Feissly), se outros o contestam (Gressot); si todos affirmam que os hematoblastas são normaes em número e aspecto, outros accusam a deficiência da sua qualidade (Minot) etc.

Quanto aos saes de calcio, cuja intervenção, na coagulação, não é contestada, ha o mesmo desaccordo com relação ás suas condições na hemophilia; pois, si bem que seja geralmente admittido que a sua cifra é normal no sangue do hemophilico, trabalhos recentes de radiographia (Richet) mostram, nessa molestia, deficiência de calcio nas epiphyses osseas. Podiamos, nesse andar, ainda muito discreditar sobre a enormidade dos trabalhos realizados sobre o sangue hemophilico e a insignificancia das conclusões resultantes de tão constante e bello labor, mas seria fastidioso e pouco util, por isso, vamos referir sómente alguns pontos de vista dos mais modernamente apresentados.

Feissly, em trabalho recente, acceita a opinião de Klinge e Howell, segundo os quaes a causa da hemophilia está em uma anomalia de origem plasmatica, pois que conseguiu a normalisação do tempo de coagulação pela transfusão de plasma, sem elementos figurados: a consequencia dessa anomalia seria, não a deficiência global da trombina, mas a grande lentidão de sua formação e esta seria a causa proxima da dyscrasia.

Já Hynek, em 1924, acha que é a um excesso de anti-thrombina que se deve a diathese e eleva o assumpto quando affirma que a produção de anti-thrombina está sob o *contrôle* da secreção interna sexual, o que explica a transmissão unilateral nos sexos

e o beneficio obtido com o tratamento pelo extracto luteínico, beneficio que se mostrou completo em 7 casos, que diz ter assim curado.

Já em 1922, no 1.º volume das nossas "Lições de Clinica Médica", defendiamos a theoria endocrínica da Hemophilia, á qual, em 1924, Hynek veiu nos "Annales de Medicine", de Paris, trazer o seu concurso. Aliás, nestes ultimos tempos de varios lados apparecem referencias á acção das secreções internas no mecanismo intimo da hemophilia e de varios estados hemorrhagicos. (Weill etc.)

Aqui defrontamos duas questões interessantes: a primeira diz respeito ás relações da hemophilia com a secreção genital e a segunda, mais delicada ainda, nos leva a considerar si é possivel, adoptada essa theoria para a hemophilia vera, acceital-a para a hemophilia esporadica.

Si considerarmos, de um lado, que um dos estados hemorrhagicos mais typicos, o escorbuto, e o seu simile o mal de Barlow, tiveram a sua etiologia esclarecida pelo avanço do estudo das vitaminas; si reflectirmos que o papel do calcio é primordial na coagulação e si, por outro lado, nós lembrarmos que o metabolismo do calcio está intimamente ligado ás funcções endocrínicas, sere-mos insensivelmente levados a encarar a participação destas na determinação dos estados hemorrhagicos.

As considerações extensas que fizemos, na nossa lição clinica sobre a hemophilia, em que supomos ter demonstrado o estreito vinculo endocrínico, nos dispensa maiores commentarios aqui. Si a hemophilia esporadica é simplesmente uma hemophilia não herdada, portanto adquirida, como conciliar com esta noção a theoria endocrínica da hemophilia? Si esta theoria tem como seu principal fundamento a extraordinaria immundade da mulher, que, não sendo atacada de hemophilia, a transmite, e só ella a transmite, ao passo que o homem é atacado e não transmite a doença, — como applical-a á hemophilia esporadica em que o elemento da hereditariedade não existe?

Parece que as difficuldades da adaptação dessa theoria á fôrma atypica, esporadica, são mais apparentes do que reaes; em primeiro lugar, si estabelecermos a premissa de que as duas fôrmas, typica e esporadica, são eguaes quanto á sua essencia, como é geralmente acceito, e se admittirmos que a theoria endocrinica é a unica que pôde esclarecer aquella, seremos naturalmente levados a accuitar a sua plausibilidade.

De mais, a theoria endocrinica não se esteia exclusivamente nos factos da transmissão, um dos caracteristicos da hemophilia é o de sómente atacar o homem, ora a hemophilia esporadica só ataca o homem (Ottemberg) e, neste, o disturbio sanguineo é perfeitamente igual ao da hemophilia typica. Por outro lado, como se deprehende dos trabalhos de Riebold e outros, as indagações feitas no cadastro familiar pôdem ser deficientes, ou por insufficiente discernimento dos doentes ou porque a diathese se haja occultado durante uma ou duas gerações (Riebold).

Ainda se poderia dizer, como alguns auctores, que, si um caso esporadico foi necessariamente a origem dos casos hereditarios, outros casos esporadicos, pôdem ser encontrados em condições identicas.

Mas, mesmo deixando de lado todas essas considerações, que vêm mostrar que a theoria endocrinica pôde ser tambem accuita para hemophilia esporadica, podemos ainda abordar a questão por outro lado. Si a molestia não ataca a mulher e só accomete o homem, sujeitos os dous á mesma contaminação, é porque no organismo masculino falta o elemento capaz de dominar a doença

ou de deixal-a latente, é um primeiro elemento. O segundo é este: a theoria endocrinica, como qualquer outra, se refere á doença na sua evolução, mas não alcança a causa primeira que provocou a dyscrasia.

Assim, pois, si nada se conhece da causa capaz de determinar num organismo esse estado hemorrhagico, que depois de constituido vae, mercê das injunções endocrinicas evoluer e transmittir-se segundo as regras já citadas, — si tudo ignoramos da causa primeira dessa doença, como recusar que, na hemophilia esporadica, as mesmas condições endocrinicas, que na fôrma typica, se apresentem.

Tanto no homem como na mulher, a causa da dyscrasia sanguinea existe, mas na mulher, encontrando nas funções luteovarianas em impecilho á sua eclosão, ella se conserva latente, ao passo que, no homem a falta dessa substancia neutralisadora permite o desenvolvimento da doença.

Quem nos diz que essa causa obscura não possa agir num organismo até então são? Mas para o nosso doente, ha um elemento do maior valor, qual o apparecimento do estado hemorrhagico já na 1.<sup>a</sup> infancia, o que vem mostrar a sua natureza congenita. Queremos acreditar antes na insufficiencia das informações que nos poude fornecer o doente, mas não nos repugna accuitar a theoria endocrinica mesmo em casos immunes de qualquer vicio hereditario, porque essa theoria, que explica a transmissão e a evolução da doença, permite ainda orientar a therapeutica, no sentido de neutralisar o elemento pathogenico, mas nada nos pôde dizer sobre a natureza exacta deste.